

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(4)

(11)Publication number : 09-196911

(43)Date of publication of application : 31.07.1997

(51)Int.Cl.

G01N 33/48

G01N 1/10

G01N 1/28

(21)Application number : 08-007692

(71)Applicant : FUJI PHOTO FILM CO LTD

(22)Date of filing : 19.01.1996

(72)Inventor : YAZAWA KENICHIRO

TEZUKA SHIGERU

KITAJIMA MASAO

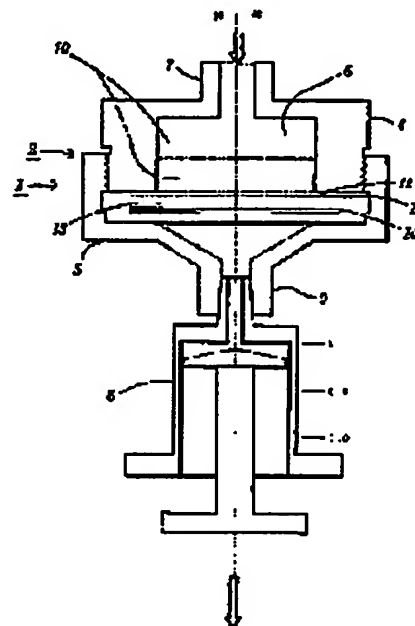
SUGAYA FUMIO

(54) BLOOD FILTER UNIT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To separate a very small amt. of blood in a highly efficient manner by providing a blood filtering material wherein glass fiber filter paper and a microporous membrane are laminated, a member composed of a liquid impermeable material and having pores smaller than those of the microporous membrane and prescribing the elution area of a filtrate and a holder.

SOLUTION: The filter unit 1 consists of a filter holder 2 and a cylinder 3. The holder 2 has a short cylindrical shape and consists of a filter holder main body 4 housing a filter and the lid member 5 screwed to the main body 4. The main body 4 is opened at its lower end and closed at its upper end and a blood suction port 7 is formed at the central part thereof in a protruding state. The bottom surface of the lid member 5 is downward expanded at its central part and a suction port 9, in which the nozzle of the cylinder 3 is fitted, is formed at the lower end thereof in a protruding state. The holder 2 is turned upside down and a glass fiber filter paper 10 is superposed thereon to be set and cellulose filter paper 11 is fixed thereon and a polysulfone porous membrane is superposed thereon and, further, a self-adhesive vinyl tape 14 is bonded thereto under pressure.



*** NOTICES ***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1]A hemofiltration unit comprising:

A blood filtration material in which glass fiber filter paper and fine porous membrane are laminated at least.

A member which consists of fluid impermeable material, and the surface of this fine porous membrane is equipped with, has an opening narrower than area of this fine porous membrane, and regulates outflow area of filtrate.

An electrode holder which has at least two openings which accommodate these, and accommodates this blood filtration material.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JP0 and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention]This invention relates to the hemofiltration unit used when preparing plasma or a serum sample from whole blood.

[0002]

[Description of the Prior Art]Measurement of kinds, such as the constituent in blood, for example, metabolite, protein, lipid, an electrolyte, an enzyme, an antigen, and an antibody, or concentration is performed considering the plasma or the blood serum produced by usually centrifuging whole blood as a sample. However, centrifugal separation requires time and effort and time. The time of liking to process especially a small number of sample in a hurry and the centrifuge method which is powered by the electrical and electric equipment, and needs a centrifuge for floor inspection are unsuitable. Then, the way filtration separates plasma from whole blood has been examined.

[0003]Fill up a column with the glass fiber filter paper of 3-6 sheets, and whole blood is poured into this filtering method from one side of a column, Some methods of performing application of pressure and decompression and obtaining plasma and a blood serum from another side are made publicly known (JP,44-14673,B, JP,2-208565,A, JP,4-208856,A, JP,5-52463,B, etc.).

[0004]However, about the method of obtaining the plasma or the blood serum of a complement from whole blood to measurement by automatic analysis etc. by filtration, it is still in the stage of trial except for some [, such as blood sugar,] items, and has not come to be put in practical use widely.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention]Even if the purpose of this invention is very small quantity blood, there is in providing the hemofiltration unit which may separate plasma and a blood serum efficiently without a break through of a corpuscle component, or hemolysis.

[0006]

[Means for Solving the Problem]this invention person came to complete wholeheartedly a hemofiltration unit which attained said purpose by providing a sealing member in a plasma outlet side of a filtering medium, and narrowing an effective area product of a charge of a filter medium while combining glass fiber filter paper and fine porous membrane with a filtering medium as a result of examination so that he may solve an aforementioned problem.

[0007]Namely, a blood filtration material in which glass fiber filter paper and fine porous membrane are laminated at least as for this invention, It is related with a hemofiltration unit which consists of fluid impermeable material and consists of a member which the surface of this fine porous membrane is equipped with, has an opening narrower than area of this fine porous membrane, and regulates outflow area of filtrate, and an electrode holder which has at least two openings which accommodate these, and accommodates this blood filtration material.

[0008]

[Embodiment of the Invention]That [glass fiber filter paper's] about 0.8-9 micrometers of whose suspension particle diameter density is about 1-5 micrometers about in 0.02 to 0.09 is [0.02 to about 0.2 / 0.02 to about 0.15] preferably preferred especially preferably especially. It can filter smoothly more promptly by processing the surface of glass fiber with hydrophilic giant molecules by a method which was indicated in JP,2-208565,A and a 4-208856 gazette. The

surface of glass fiber can also be processed by lectin. Glass fiber filter paper can be laminated with two or more sheets, and can be used.

[0009]The fine porous membrane which hydrophilization is carried out in the surface and has corpuscle separability separates a corpuscle and plasma from whole blood specifically, without hemolyzing to the degree which affects an analytical value substantially. An aperture is smaller than the suspension particle diameter of glass fiber filter paper, and 0.5 micrometers or more of about 0.5–3-micrometer things [about 0.5–8 micrometers of / about 0.5–4.5 micrometers of] are especially preferably suitable for this fine porous membrane more preferably. The high thing of voidage is preferred and it is still more preferably specifically suitable [voidage] for the thing of about 70 to about 95% of range about 95% from about 50% preferably about 95% from about 40%. As an example of fine porous membrane, there are polysulfone membrane, fluorine content polymer membrane, etc.

[0010]The matrix film of fine porosity which becomes Patent Publication Showa 63-501594 (WO87/02267) from the fibril (microfilament) of the polytetrafluoroethylene of a statement as fine porous membrane of fluorine content polymer (fine porous layer), There are Gore-Tex (W. product made by L.Gore and Associates), Zitex (made by Norton), pore chlorofluocarbon (made by Sumitomo Electric Industries), etc. In addition, US 3268872 (examples 3 and 4), US 3260413 (examples 3 and 4), There are fine porous membrane of the polytetrafluoroethylene of a statement, fine porous membrane of a polyvinylidene fluoride given in US 3649505, etc. in JP,53-92195,A (US 4201548) etc.

[0011]In creation of the fine porous membrane of these fluorine content polymer, one sort or two sorts or more of fluorine content polymer may be mixed, and it mixes with one sort or two sorts or more of polymers and textiles which do not contain fluorine, and it is what produced the film and ***** is also good.

[0012]There are a film etc. which were laminated as a structure in other membrane structure things, such as the non-laminating type of what is not extended, the thing which carried out 1 axis extension, the thing which carried out biaxial extension, and 1 lamination and the lamination type of two-layer composition, for example, textiles etc.

[0013]As for the fine porous membrane of fibril structure, uniaxial stretching, or the non-laminating type that carried out biaxial stretching, the short fine porous membrane of filtration length whose voidage is large is made by extension. In fine porous membrane with short filtration length, since the time which clogging by the physical component (mainly red corpuscles) in blood does not produce easily, and separation of a corpuscle and plasma takes is short, there is the feature that quantitative-analysis accuracy becomes high.

[0014]The fine porous membrane of fluorine content polymer carries out hydrophilization of the surface of fine porous membrane by performing physical activation (preferably glow discharge processing or corona discharge treatment) given in JP,57-66359,A (US 4783315) to at least one side of a fine porous membrane layer. The adhesive strength of the adhesives used for partial adhesion with the adjoining fine porous membrane can be strengthened.

[0015]It is a well-known fact for an aqueous liquid sample to be crawled, and not to spread and permeate the surface or the inside of membranous, even if surface tension is low and it is going to use the fine porous membrane of fluorine content polymer as a corpuscle filter layer of a dry analysis element as it is. As a means which gives hydrophilic nature to the fine porous membrane of fluorine content polymer as the 1st means, and improves hydrophilic nature in this invention, By impregnating the fine porous membrane of fluorine content polymer with the surface-active agent of sufficient quantity to carry out hydrophilization of the outer surface of the fine porous membrane of fluorine content polymer, and the surface of an internal opening substantially, the problem that the aforementioned aqueous liquid sample was crawled was solved.

[0016]In order to give diffusion, osmosis, and sufficient hydrophilic nature to be transported to the surface and the inside of membranous at the fine porous membrane of fluorine content polymer, without crawling an aqueous liquid sample, Generally, it is required in about 0.01% of the volume of voids of the fine porous membrane of fluorine content polymer to cover the surface of the opening of fine porous membrane with 0.1 to 1% of surface-active agent still more preferably about 5.0% from about 0.1% preferably about 10%. For example, as for the quantity of the surface-active agent impregnated, when it is the fine porous membrane of 50-micrometer-thick

fluorine content polymer, it is preferred that it is generally the range of $2.5\text{g}/\text{m}^2$ from $0.05\text{g}/\text{m}^2$. As a method of impregnating the fine porous membrane of fluorine content polymer with a surface-active agent, the low-boiling-point (the range of about 120 °C is preferred from about 50 °C of boiling points) organic solvent (an example.) of a surface-active agent After immersing the fine porous membrane of fluorine content polymer in alcohol, ester, and a ketone solution and fully spreading a solution over the internal gap of fine porous membrane substantially, the method of pulling up fine porous membrane from a solution calmly, sending a wind (warm air is preferred), and drying is common.

[0017]As a surface-active agent used for hydrophilic nature-ized processing in the fine porous membrane of fluorine content polymer, any surface-active agent of nonionic (nonionicity), negative ion nature (anionic), positive ion nature (cationicity), and both sexes can be used.

[0018]Among these surface-active agents, since the operation for which a nonionic surface-active agent hemolyzes red corpuscles is comparatively low, in the multilayer analyzing element for making whole blood into a sample, it is advantageous. As a nonionic surface-active agent, alkyl phenoxy PORIETOKISHI ethanol, There are alkyl polyether alcohol, polyethylene-glycol monoester, polyethylene-glycol diester, a higher alcohol ethylene oxide addition (condensate), a multivalent alcohol ester ethylene oxide addition (condensate), higher-fatty-acid alkanol amide, etc.

[0019]As an example of a nonionic surface-active agent, some are following. As alkyl phenoxy PORIETOKISHI ethanol, it is ISOOKUCHIRUFENOKISHI PORIETOKISHIETANORU. : (Triton X-100: oxyethylene unit an average of nine to 10 content)

(Triton X-45: Oxyethylene unit an average of 5 content)

Nonylphenoxy PORIETOKISHI ethanol : (IGEPAL CO-630: oxyethylene unit an average of 9 content)

(IGEPAL CO-710: Oxyethylene unit an average of ten to 11 content) (LENEX698: oxyethylene unit an average of 9 content)

As alkyl polyether alcohol, it is higher alcohol. Polyoxyethylene ether : (Triton X-67:CA Registry No.59030-15-8)

[0020]Hydrophilization of the fine porous membrane of fluorine content polymer may be carried out by providing one sort or two sorts or more of water soluble polymers made insoluble in water in the porous space. As an example of a water soluble polymer, to hydrocarbon containing oxygen, polyvinyl alcohol, Polyethylene oxide, a polyethylene glycol, methyl cellulose, Ethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropylcellulose, Polyacrylic acid, polymethacrylic acid, polystyrene sulfonate, etc. can be raised to the thing containing nitrogen as what has polyacrylamide, a polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl amine, polyethyleneimine, and a negative charge. What is necessary is for heat treatment, acetalization processing, esterification treatment, the chemical reaction by potassium dichromate, the crosslinking reaction by an ionizing radiation, etc. just to perform insolubilization. For details, it is indicated by JP,56-2094,B and JP,56-16187,B.

[0021]The fine porous membrane of polysulfone polysulfone Dioxane, a tetrahydrofuran, It can manufacture by dissolving in dimethylformamide, dimethylacetamide, N-methyl-2-pyrrolidone, or these mixed solvents, producing a film production undiluted solution, casting on a base material or into a solidified solution directly, washing and drying and performing this. It is indicated by JP,62-27006,A for details. In addition to this, those, such as JP,56-12640,A, JP,56-86941,A, and JP,56-154051,A, is also indicated, and they can also be used for the fine porous membrane of polysulfone. Hydrophilization can be carried out by providing the water soluble polymer which made contain it or made the surface-active agent insoluble in water like [the fine porous membrane of polysulfone] fluorine content polymer.

[0022]The brush polymer membrane which consists of the cellulose ester, for example, cellulose acetate, indicated in JP,53-21677,B, a U.S. Pat. No. 1,421,341 item, etc., cellulose acetate / butyrate, and a cellulose nitrate as other non-textiles porous membrane is preferred. Fine porous membrane, such as polyamide, such as 6-nylon and 6,6-nylon, polyethylene, and polypropylene, may be sufficient. In addition, the porous membrane in which a polymer granule child, a glass particle, diatomite, etc. which were indicated to JP,53-21677,B, JP,55-90859,A, etc. have the intercommunicating porosity combined by hydrophilic nature or non-absorptivity polymer can

also be used.

[0023] Preferably, the effective aperture of non-fiber layer porous membrane is 0.5–5 micrometers, and 0.3–10 micrometers of especially effective things are 1–3 micrometers. The aperture measured with the bubble point method (the bubble point method) with which the effective aperture of non-fiber layer porous membrane was based on ASTM F316–70 at this invention shows. When non-fiber layer porous membrane is a membrane filter which comprises what is called brush polymer made by the phase separation method, the fluid transit route of a thickness direction, Usually it is the narrowest at the free surface side in the case of membranous manufacture (namely, glossy surface), and when the section of a fluid transit route is approximated to a circle, the aperture is the smallest near the free surface. The minimum aperture about the thickness direction in the transit route of capacity has distribution about the plane direction of a filter further, and the maximum determines the filtration efficiency to particles. Usually, it is measured with a bubble point method.

[0024] As stated above, in the membrane filter which comprises what is called brush polymer made by the phase separation method, the fluid transit route of the thickness direction is the narrowest at the free surface side in the case of membranous manufacture (namely, glossy surface). When using this kind of film as non-fiber layer porous membrane of the analyzing element of this invention, it is preferred to make an outlet side into the glossy surface of a membrane filter.

[0025] As a material which constitutes a fiber porous layer, a filter paper, a nonwoven fabric, textile cloth (for example, plain weave cloth), knitting cloth (for example, tricot editing), etc. can be used. Textiles, knitting, etc. are [among these] preferred. Textiles may carry out glow discharge processing which was indicated to JP,57–66359,A.

[0026] Desirable fine porous membrane is polysulfone membrane, an acetic acid cellulose film, etc., and especially a desirable thing is polysulfone membrane. The most desirable blood filtration material is the layered product which laminated glass fiber filter paper, a cellulose filter paper, and polysulfone membrane in this order from the blood supply side.

[0027] In accordance with the method indicated by JP,62–138756,A – the No. 8 gazette, JP,2–105043,A, JP,3–16651,A, etc., the charge of a filter medium used by this invention can paste up each class with the adhesives arranged selectively, and can be unified.

[0028] In the charge of a filter medium of this invention, the trap of the corpuscle is not necessarily carried out only on the surface, It is understood as the thing which entwines in opening structure gradually with a big corpuscle component and a corpuscle component small in behind in the beginning, and stops and removes the corpuscle covering the overall length to the thickness direction and to depend on what is called a volumetric filtration operation as the thickness direction of glass fiber filter paper is permeated.

[0029] The quantity of the whole blood which can be filtered with this method is greatly influenced by the space volume which exists in glass fiber filter paper, and the volume of the corpuscle in whole blood. the density of glass fiber filter paper -- it is high (the diameter of a particle holding hole is small) -- since the trap of the red corpuscles is carried out near the surface of glass fiber filter paper, the space in glass fiber filter paper will be in a state of obstruction in a very shallow field from the surface in many cases. Therefore, filtration beyond it does not progress but the plasma volume which is filtered and can be collected as a result also decreases. Under the present circumstances, if it tries to increase recovery plasma volume and pressurizes on still stronger conditions, destruction of a corpuscle, i.e., hemolysis, will break out. That is, it becomes a process near surface filtration and the space volume utilization efficiency of a filter paper is low.

[0030] On the other hand, since the space of a corpuscle which permeates to the depths (field near an exit) of a filter paper, and can pass plasma will increase if density of glass fiber filter paper is made low, the space volume of the whole filter paper is used effectively, and the quantity of the plasma collected also increases.

[0031] As an index corresponding to space volume or plasma filtration quantity, water penetration speed is effective. Water penetration speed expresses with speed the filtration quantity per unit area when sealing maintenance of the glass fiber filter paper of a definite area is carried out, a constant rate of water is added into the filtration unit extracted as an entrance and an exit are

connectable with a tube and it pressurized or decompresses by a constant pressure, and has units, such as ml/sec.

[0032]As an example, glass fiber filter paper 20 mm in diameter is set into a filtration unit, A 100-ml glass syringe is built on it, gravity flow of 60 ml of the water is put in and carried out, it is considered as the amount of water penetration with the quantity of the water which passed in the glass filter paper in after-start 10 seconds, and 30 seconds for 40 seconds, and the water penetration speed per unit area is computed after this.

[0033]Water penetration speed is about 1.0-1.3ml/sec, and that it is suitable for especially filtration of plasma has Watt Mann GF/D, Toyo Roshi GA-100, and the GA-200 grade, for example. Re dispersion of the commercial glass fiber filter paper can be carried out in hot water, re-paper making can be carried out on a nylon net, a low density filter paper (density 0.03 [about]) can also be produced, and this shows the good plasma filtration characteristic.

[0034]The optimal charge of a filter medium and filtration conditions can be set up with the plasma volume and the quantity of the blood which can be supplied which should be collected. For example, a good result will be obtained to separate the plasma about 100-500microl, if the thickness of glass fiber filter paper shall be 2-3 mm and area is made into a 1-5 cm² grade.

[0035]An electrode holder is produced in the mode divided into the main part which accommodates the member which regulates a blood filtration material and outflow area, and the lid. At least one opening is provided in all, and one side is used as a blood supply mouth as an outlet of the plasma with which another side was filtered as a pressurization port by the case, and was further filtered by the case as a suction opening, or a blood serum. The outlet of the filtered plasma or a blood serum can also be provided independently. If a lid is attached to the above-mentioned main part, except for these blood supply mouths and suction openings, as for the filtration unit which becomes this invention, the whole will become airtight structure.

Although the content volume of an electrode holder changes with blood volume which it is going to filter, it is about 0.5-2 ml preferably 0.1-5 ml usually. It is preferred to form rooms, such as funnel shape, in the side used as the outlet of the fine porous membrane side of the blood filtration material in which the electrode holder was accommodated, i.e., plasma, or a blood serum, in order to collect efficiently the plasma etc. which were filtered. The material of an electrode holder has a preferred plastic. For example, transparent or opaque resin, such as methacrylic acid ester, polyethylene, polypropylene, polyester, nylon, and polycarbonate, is used.

[0036]The means of attachment of the above-mentioned main part and a lid are good by any means, such as junction, weld, etc. which used adhesives. Under the present circumstances, which periphery of the above-mentioned main part and a lid may be located inside, or may be in a comparison state. The above-mentioned main part and a lid can also be made into the structure which can perform assembly decomposition by the means like a screw.

[0037]Although there is no restriction in particular in the shape of the charge of a plasma filter medium, it is desirable to suppose that it is circular so that easily [manufacture]. Under the present circumstances, a diameter of circle can a little be enlarged from the inside diameter of a holder body, and it can prevent plasma leaking from the side of the charge of a filter medium.

[0038]An outflow area regulating member is formed with fluid impermeable material, and has an opening narrower than the area of base (area of the field by the side of fine porous membrane) of a blood filtration material. This outflow area regulating member is arranged at the filtrate outlet side, i.e., fine porous membrane, side of a blood filtration material, prevents the outflow of filtrate, and it regulates a flow so that filtrate may flow out of that opening. an effective area product -- a blood filtration material area of base -- it is preferably [about 30 to 50% of] suitable about 20 to 80%. Various commercial adhesive tape, a plastic film, a thin plastic sheet, etc. may be sufficient as an outflow area regulating member, and adhesives etc. can be applied to the blood filtration material side.

[0039]As the directions for the hemofiltration unit of this invention, blood is supplied to the opening by the side of the glass fiber filter paper of this unit, and the plasma or the blood serum which is filtrate is extracted from the opening of an opposite hand. the amount of supply of blood -- the volume of a blood filtration material -- about 2 to 4 times is preferably suitable about 1.2 to 5 times. It is good to perform application of pressure from the blood supply mouth side, or decompression from an opposite hand when filtering, and to promote filtration. Each of these **

and decompressing means has a simple method of using a syringe. The distance to which the piston of a syringe is moved is good to make it the mobile product of a piston be about 2 to 5 times of the volume of the charge of a filter medium. movement speed -- like per [$1 \text{ cm}^2 / 1$] -- 500 ml/min a degree -- about 5 to 30 seconds is still more preferably suitable for transit time at about 20-100 ml/min about 3 to 50 seconds preferably about 1 to 100 seconds. The filtration unit after use is usually considered as throwing away.

[0040] Although analysis is conducted in accordance with a conventional method as for the plasma and the blood serum which were obtained by filtration, the filtration unit of this invention is effective when analyzing two or more items especially using a dry analysis element.

[0041]

[Example]

The filtration unit shown in the fabrication drawing 1 of an example 1 ** filtration unit was produced. This filtration unit 1 consists of the filter holder 2 and the syringe 3. The filter holder 2 is carrying out with an outer diameter [20-mm inside diameter of 25 mm] short cylindrical shape, and comprises the lid 5 screwed on the main part 4 of a filter holder which stores a filter, and this main part 4. The flight channel which the lower end is opened wide, the filter seat part 6 is formed inside, and the main part 4 of a filter holder makes screw the lid 5 on the lower part of a peripheral face is minced. On the other hand, the upper surface is stopped and formed protruding of the blood admission port 7 is carried out in the center. The flight channel of the main part 4 and the flight channel to screw are minced by the upper part of the inner skin of the lid 5. As for the bottom of the lid 5, **** formation of the suction opening 9 which the center section bulges caudad and inserts 1 ZURU 8 of the syringe 3 in the lower end is carried out.

[0042] The above-mentioned filter holder was inverted, and two sheets of glass fiber filter paper 10 (Watt Mann GF/D) pierced to a disk 20.1 mm in diameter was piled up there, and was set to it. This filter paper was basis weight 122.4g/m^2 , 1.3-mm [in thickness], and density 0.094g/cm^3 . The 1-mm-thick cellulose filter paper 11 (Cytosep Cytosep and 20.1 mm in diameter) was fixed with the double-sided tape 12 with a diameter of 20.1 mm which has a hole 13 mm in diameter on it. 2 micrometers in the aperture and the 0.15-mm-thick polysulfone porous membrane 11 (Fuji Photo Film PS and 20.1 mm in diameter) were piled up on it, and also the adhesion vinyl tape 14 with a diameter of 20.1 mm which has a hole 8 mm in diameter at the center was stuck by pressure on it.

[0043] ** 5 ml of heparinize whole blood was collected blood from the blood collecting boy healthy person. It was 44% when the hematocrit was measured.

[0044] ** Preparation lithium sulfate 1 monohydrate ($\text{Li}_2\text{SO}_4\text{-H}_2\text{O}$) of the hematocrit fall reagent (HL reagent) solution was dissolved with weighing and distilled water, and concentration prepared the solution which is 2M.

[0045] ** HL reagent solution 30mul prepared by ** to the sample tube with a preparation capacity of 2 ml of HL reagent addition whole blood was scaled, and 1.5 ml of heparin whole blood was added to this, and it mixed to it. It was 30% when the hematocrit was measured.

[0046] ** The whole blood prepared by plasma filtration ** was connected to the filtration unit manufactured by **, and it drew in for 20 seconds with the suction speed of about 600microl/min. Filtering separation of the plasma was carried out on polysulfone membrane.

[0047] ** The plasma in which recovery filtering separation of the separated plasma was carried out was attracted and scaled by the micropipette. The separate recovery of the plasma of about 395microl was able to be carried out. Hemolysis was not accepted at all.

[0048] Since the volume of the used glass fiber filter paper is 628mm^3 , its $1/2$ are 314mm^3 (=314microl). According to this invention method, it was confirmed that the separate recovery of the $1/2$ or more plasma of the volume of glass fiber filter paper can be carried out easily and certainly.

[0049] It collected blood from the example 2 healthy woman, and 20 ml of heparinize whole blood was obtained. It was 41% when Hct of this thing was measured. One of them was centrifuged, plasma was sampled and whole blood with a high Hct value was prepared. Only plasma was added to whole blood and the whole blood of low Hct was prepared. Five kinds (No.1-No.5) of samples from which Hct differs in all were prepared. About the sample of No.1 - No.5, 50microl addition

per ml of whole blood of Li_2SO_4 of 2M was done. Filtration under reduced pressure was carried out using the same filtration unit as Example 1. However, whole blood was introduced from the upper part and a 5-ml glass syringe was set to the lower suction opening, and with the displacement of 800microl, it applied for 30 seconds and drew in. The volume of glass fiber filter paper was 185mm^3 (=185microl).

[0050]

[Table 1]

| H c t (%) | | 2 0 | 4 1 | 4 8 | 5 9 | 6 8 |
|-------------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|
| 回 収 | 実施例 | 5 4 0 | 4 1 0 | 3 2 5 | 2 1 5 | 1 8 0 |
| 血漿量 | 比較例 | 2 0 0 | 1 3 0 | 8 0 | 3 5 | 1 0 |

[0051]

[Effect of the Invention] This invention can perform plasma skimming from whole blood efficiently.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-196911

(43) 公開日 平成9年(1997)7月31日

(51) Int. Cl.⁶
G01N 33/48
1/10
1/28

F I
G01N 33/48 H
1/10 B
1/28 J

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全7頁)

(21) 出願番号 特願平8-7692

(22) 出願日 平成8年(1996)1月19日

(71) 出願人 000005201

富士写真フイルム株式会社
神奈川県南足柄市中沼210番地

(72) 発明者 矢沢 建一郎

埼玉県朝霞市泉水三丁目11番46号 富士写真フイルム株式会社内

(72) 発明者 手塚 滋

埼玉県朝霞市泉水三丁目11番46号 富士写真フイルム株式会社内

(72) 発明者 北島 昌夫

埼玉県朝霞市泉水三丁目11番46号 富士写真フイルム株式会社内

(74) 代理人 弁理士 田中 政浩

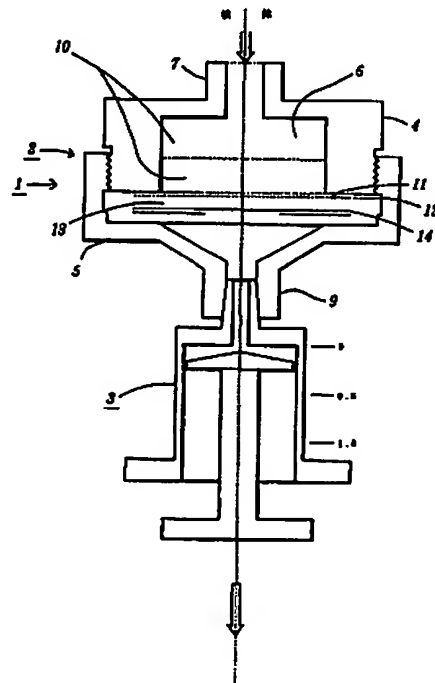
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血液濾過ユニット

(57) 【要約】

【課題】 微量な血液であっても血球成分の漏出や溶血なく血漿や血清を効率よく分離しうる血漿濾過ユニットを提供することにある。

【解決手段】 本発明の血漿濾過ユニットは少なくともガラス繊維濾紙と微多孔性膜が積層されている血液濾過材料と、液体不透過性材料よりなり該微多孔性膜の表面に装着され該微多孔性膜の面積より狭い開口を有し濾液の流出面積を規制する部材と、これらを収容する少なくとも2個の開口を有し該血液濾過材料を収容するホルダーとよりなる血液濾過ユニットよりなるものである。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 少なくともガラス繊維濾紙と微多孔性膜が積層されている血液濾過材料と、液体不透過性材料よりなり該微多孔性膜の表面に装着され該微多孔性膜の面積より狭い開口を有し濾液の流出面積を規制する部材と、これらを収容する少なくとも2個の開口を有し該血液濾過材料を収容するホルダーとよりなる血液濾過ユニット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は全血から血漿または血清試料を調製する際に使用される血液濾過ユニットに関するものである。

【0002】

【従来の技術】 血液中の構成成分例えば代謝産物、蛋白質、脂質、電解質、酵素、抗原、抗体などの種類や濃度の測定は通常全血を遠心分離して得られる血漿または血清を検体として行われている。ところが、遠心分離は手間と時間がかかる。特に少数の検体を急いで処理したいときや、現場検査などには、電気を動力とし、遠心分離機を必要とする遠心法は不向きである。そこで、濾過により全血から血漿を分離する方法が検討されてきた。

【0003】 この濾過方法には、3~6枚のガラス繊維濾紙をカラムに充填し、カラムの一方から全血を注入し、加圧や減圧を行なって他方から血漿や血清を得るいくつかの方法が公知化されている（特公昭44-14673号公報、特開平2-208565号公報、特開平4-208856号公報、特公平5-52463号公報等）。

【0004】 しかし、全血から濾過により自動分析等による測定に必要な量の血漿または血清を得る方法に関しては血糖など一部の項目を除いては、いまだ試行の段階にあり、広く実用化されるに至っていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、微量な血液であっても血球成分の漏出や溶血なく血漿や血清を効率よく分離する血液濾過ユニットを提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者は上記課題を解決するべく鋭意検討の結果、濾材にガラス繊維濾紙と微多孔性膜を組み合わせたとともに濾材の血漿出口側にシール部材を設けて濾過材料の開口面積を狭めることによって前記目的を達成した血液濾過ユニットを完成するに至った。

【0007】 すなわち、本発明は、少なくともガラス繊維濾紙と微多孔性膜が積層されている血液濾過材料と、液体不透過性材料よりなり該微多孔性膜の表面に装着され該微多孔性膜の面積より狭い開口を有し濾液の流出面積を規制する部材と、これらを収容する少なくとも2個

の開口を有し該血液濾過材料を収容するホルダーとよりなる血液濾過ユニットに関するものである。

【0008】

【発明の実施の形態】 ガラス繊維濾紙は密度が0.02~0.2程度、好ましくは0.02~0.15程度、特に好ましくは0.02~0.09程度で、保留粒子径が0.8~9 μ m程度、特に1~5 μ m程度のものが好ましい。ガラス繊維の表面を、特開平2-208565、同4-208856号公報に記載された様な方法で、親水性高分子で処理することによって濾過をより速やかに円滑に行なうことができる。また、ガラス繊維の表面をレクチンで処理することもできる。ガラス繊維濾紙は複数枚と積層して用いることができる。

【0009】 表面を親水化されており血球分離能を有する微多孔性膜は、実質的に分析値に影響を与える程には溶血することなく、全血から血球と血漿を特異的に分離するものである。この微多孔性膜は孔径がガラス繊維濾紙の保留粒子径より小さくかつ0.5 μ m以上、好ましくは0.5~8 μ m程度、より好ましくは0.5~4.5 μ m程度、特に好ましくは0.5~3 μ m程度のものが適当である。また、空隙率は高いものが好ましく、具体的には、空隙率が約40%から約95%、好ましくは約50%から約95%、さらに好ましくは約70%から約95%の範囲のものが適当である。微多孔性膜の例としてはポリスルホン膜、弗素含有ポリマー膜等がある。

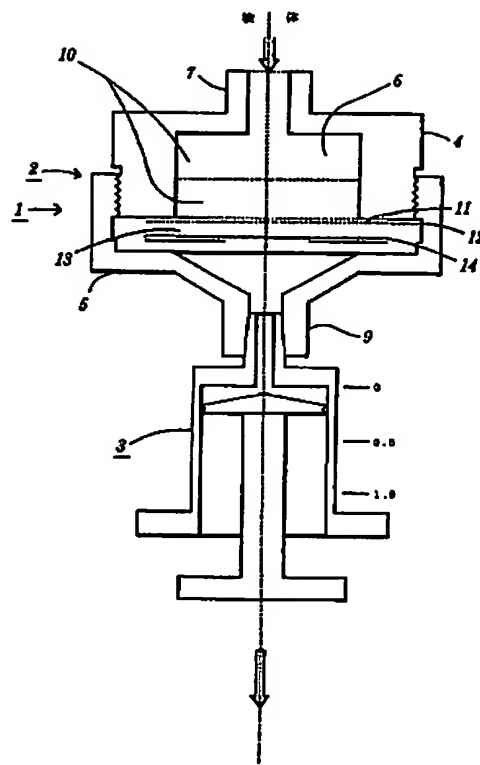
【0010】 弗素含有ポリマーの微多孔性膜としては、特表昭63-501594（WO87/02267）に記載のポリテトラフルオロエチレンのフィブリル（微細繊維）からなる微多孔性のマトリックス膜（微多孔性層）、Gore-Tex（W. L. Gore and Associates社製）、Zitex（Norton社製）、ポアフロン（住友電工社製）などがある。その他に、US 3268872（実施例3及び4）、US 3260413（実施例3及び4）、特開昭53-92195（US 4201548）等に記載のポリテトラフルオロエチレンの微多孔性膜、US 3649505に記載のポリビニリデンフルオリドの微多孔性膜などがある。

【0011】 これらの弗素含有ポリマーの微多孔性膜の作成に当たっては、1種もしくは2種以上の弗素含有ポリマーを混合しても良いし、弗素を含まない1種もしくは2種以上のポリマーや繊維と混合し、製膜したものであっても良い。

【0012】 構造としては、延伸しないもの、1軸延伸したもの、2軸延伸したもの、1層構成の非ラミネートタイプ、2層構成のラミネートタイプ、例えば繊維等の他の膜構造物にラミネートした膜等がある。

【0013】 フィブリル構造又は一軸延伸もしくは二軸延伸した非ラミネートタイプの微多孔性膜は、延伸により、空隙率が大きくかつ濾過長の短い微多孔膜が作られ

【図1】



フロントページの続き

(72) 発明者 菅谷 文雄
神奈川県南足柄市竹松1250番地 富士機器
工業株式会社内

る。濾過長が短い微多孔膜では、血液中の有形成分（主として赤血球）による目詰りが生じがたく、かつ血球と血漿の分離に要する時間が短いので、定量分析精度が高くなるという特徴がある。

【0014】弗素含有ポリマーの微多孔性膜は特開昭57-66359(US 4783315)に記載の物理的活性化処理(好ましくはグロー放電処理又はコロナ放電処理)を微多孔膜層の少なくとも片面に施すことにより微多孔性膜の表面を親水化して、隣接する微多孔性膜との部分接着に用いられる接着剤の接着力を強化することができる。

【0015】弗素含有ポリマーの微多孔性膜は、そのままでは、表面張力が低く乾式分析要素の血球濾過層として用いようとしても、水性液体試料ははじかれてしまって、膜の表面や内部に拡散、浸透しないことは、周知の事実である。本発明では、第1の手段として弗素含有ポリマーの微多孔性膜に親水性を付与し親水性を高める手段として、弗素含有ポリマーの微多孔性膜の外部表面及び内部の空隙の表面を実質的に親水化するに充分な量の界面活性剤を弗素含有ポリマーの微多孔性膜に含浸させることにより、前記の水性液体試料がはじかれる問題点を解決した。

【0016】水性液体試料がはじかれることなく膜の表面や内部に拡散、浸透、移送されるに充分な親水性を弗素含有ポリマーの微多孔性膜に付与するには、一般に、弗素含有ポリマーの微多孔性膜の空隙体積の約0.01%から約10%、好ましくは約0.1%から約5.0%、更に好ましくは0.1%から1%の界面活性剤で微多孔性膜の空隙の表面が被覆されることが必要である。例えば、厚さが50 μ mの弗素含有ポリマーの微多孔性膜の場合に、含浸される界面活性剤の量は、一般に0.05g/m²から2.5g/m²の範囲であることが好ましい。弗素含有ポリマーの微多孔性膜に界面活性剤を含浸させる方法としては、界面活性剤の低沸点(沸点約50℃から約120℃の範囲が好ましい)の有機溶媒(例、アルコール、エステル、ケトン)溶液に弗素含有ポリマーの微多孔性膜を浸漬し、溶液を微多孔性膜の内部空隙に実質的に充分に行きわたらせた後、微多孔性膜を溶液から静かに引き上げ、風(温風が好ましい)を送り乾燥させる方法が一般的である。

【0017】弗素含有ポリマーの微多孔性膜を親水性化処理に用いられる界面活性剤としては、非イオン性(ノニオン性)、陰イオン性(アニオン性)、陽イオン性(カチオン性)、両性いずれの界面活性剤をも用いることができる。

【0018】これらの界面活性剤のうちでは、ノニオン性界面活性剤が、赤血球を溶血させる作用が比較的低いので、全血を検体とするための多層分析要素においては有利である。ノニオン性界面活性剤としては、アルキルフェノキシポリエトキシエタノール、アルキルポリエー

テルアルコール、ポリエチレングリコールモノエステル、ポリエチレングリコールジエステル、高級アルコールエチレンオキシド付加物(縮合物)、多価アルコールエステルエチレンオキシド付加物(縮合物)、高級脂肪酸アルカノールアミドなどがある。

【0019】ノニオン性界面活性剤の具体例として、次のものがある。アルキルフェノキシポリエトキシエタノールとしては、

イソオクチルフェノキシポリエトキシエタノール：

(Triton X-100：オキシエチレン単位平均9~10含有)

(Triton X-45：オキシエチレン単位平均5含有)

ノニルフェノキシポリエトキシエタノール：

(IGEPAL CO-630：オキシエチレン単位平均9含有)

(IGEPAL CO-710：オキシエチレン単位平均10~11含有)

(LENEX 698：オキシエチレン単位平均9含有)

アルキルポリエーテルアルコールとしては、

高級アルコール ポリオキシエチレンエーテル：

(Triton X-67：CA Registry No. 59030-15-8)

【0020】弗素含有ポリマーの微多孔性膜は、その多孔性空間に水不溶化した1種又は2種以上の水溶性高分子を設けることによって親水化したものであってもよい。水溶性高分子の例として、酸素を含む炭化水素にはポリビニルアルコール、ポリエチレンオキサイド、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、蜜素を含むものにはポリアクリルアミド、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアミン、ポリエチレンイミン、負電荷を有するものとしてポリアクリル酸、ポリメタアクリル酸、ポリスチレンスルホン酸などをあげることが出来る。不溶化は熱処理、アセタール化処理、エステル化処理、重クロム酸カリによる化学反応、電離性放射線による架橋反応等によって行えばよい。詳細は、特公昭56-2094号公報及び特公昭56-16187号公報に開示されている。

【0021】ポリスルホンの微多孔性膜は、ポリスルホンジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドンあるいはこれらの混合溶媒等に溶解して製膜原液を作製し、これを支持体上に、又は直接凝固液中に流延し洗浄、乾燥して行うことにより製造することができる。詳細は特開昭62-27006号公報に開示されている。ポリスルホンの微多孔性膜は、そのほか特開昭56-12640号公報、特開昭56-86941号公報、特開昭56-154051号公報等のも開示されており、それらも使用することができる。ポリスルホンの

微多孔性膜も非素含有ポリマーと同様界面活性剤を含有させ、あるいは水不溶化した水溶性高分子を設けることによって親水化することができる。

【0022】その他の非繊維多孔性膜としては、特公昭53-21677号、米国特許1,421,341号等に記載されたセルロースエステル類、例えば、セルロースアセテート、セルロースアセテート/ブチレート、硝酸セルロースからなるブラッシュポリマー膜が好ましい。6-ナイロン、6,6-ナイロン等のポリアミド、ポリエチレン、ポリプロピレン等の微多孔性膜でもよい。その他、特公昭53-21677号、特開昭55-90859号等に記載された、ポリマー小粒子、ガラス粒子、けい藻土等が親水性または非吸水性ポリマーで結合された連続空隙をもつ多孔性膜も利用できる。

【0023】非繊維層多孔性膜の有効孔径は0.3~10 μ m、好ましくは0.5~5 μ m、特に有効なのは1~3 μ mである。本発明で非繊維層多孔性膜の有効孔径は、ASTM F316-70に準拠した限界泡圧法

(バブルポイント法)により測定した孔径で示す。非繊維層多孔性膜が相分離法により作られたいわゆるブラッシュ・ポリマーから成るメンブランフィルターである場合、厚さ方向の液体通過経路は、膜の製造の際の自由表面側(即ち光沢面)で最も狭くなっているのが普通で、液体通過経路の断面を円に近似したときの孔径は、自由表面の近くで最も小さくなっている。容積の通過経路における厚さ方向に関する最小孔径は、さらにフィルターの面方向について分布を持っており、その最大値が粒子に対する濾過性能を決定する。通常、それは限界泡圧法で測定される。

【0024】上に述べたように、相分離法により作られたいわゆるブラッシュ・ポリマーから成るメンブランフィルターでは、厚さ方向の液体通過経路は膜の製造の際の自由表面側(即ち光沢面)で最も狭くなっている。本発明の分析要素の非繊維層多孔性膜としてこの種の膜を用いる場合には、出口側を、メンブランフィルターの光沢面とすることが好ましい。

【0025】繊維質多孔性層を構成する材料としては、濾紙、不織布、織物生地(例えば平織生地)、編物生地(例えば、トリコット編)等を用いることができる。これらのうち織物、編物等が好ましい。織物等は特開昭57-66359号に記載されたようなグロー放電処理をしてもよい。

【0026】好ましい微多孔性膜はポリスルホン膜、酢酸セルロース膜等であり、特に好ましいのはポリスルホン膜である。最も好ましい血液濾過材料は血液供給側からガラス繊維濾紙、セルロース濾紙、ポリスルホン膜をこの順に積層した積層体である。

【0027】本発明で用いられる濾過材料は特開昭62-138756~8号公報、特開平2-105043号公報、特開平3-16651号公報等に開示された方法

に従って各層を部分的に配置された接着剤で接着して一体化することができる。

【0028】本発明の濾過材料では、その表面のみで血球をトラップする訳ではなく、ガラス繊維濾紙の厚さ方向に浸透するに従って、初めは大きな血球成分、後には小さな血球成分と徐々に空隙構造にからめ、厚さ方向に全長にわたって血球を留め除去していく、いわゆる体積濾過作用によるものと理解される。

【0029】本方式により濾過し得る全血の量は、ガラス繊維濾紙中に存在する空間体積と全血中の血球の体積に大きく影響される。ガラス繊維濾紙の密度が高い(粒子保持孔径が小さい)と赤血球がガラス繊維濾紙の表面近傍にトラップされるので、表面からごく浅い領域でガラス繊維濾紙中の空間が閉塞状態になってしまうことが多い。従って、それ以上の濾過が進まず、結果として濾過、回収し得る血漿量も少なくなる。この際、回収血漿量を増やそうとして更に強い条件で加圧すると、血球の破壊、すなわち溶血が起きてしまう。つまり表面濾過に近いプロセスとなり、濾紙の空間体積利用効率は低い。

【0030】これに対し、ガラス繊維濾紙の密度を低くすると、血球は濾紙の深部(出口に近い領域)まで浸透していき血漿が通過できる空間が増すので、濾紙全体の空間体積が有効に利用され、回収される血漿の量も多くなる。

【0031】空間体積あるいは血漿濾過量に対応する指標として、透水速度が有効である。透水速度は、入口と出口をチューブに接続できるように絞った濾過ユニット中に一定面積のガラス繊維濾紙を密閉保持し、一定量の水を加えて一定圧力で加圧または減圧したときの、単位面積あたりの濾過量を速度で表したものであり、ml/sec等の単位を持つ。

【0032】具体例としては、濾過ユニット中に直径20mmのガラス繊維濾紙をセットし、その上に100mlの注射筒をたてて60mlの水を入れて自然流下させ、開始後10秒と40秒の間の30秒間にガラス濾紙中を通り抜けた水の量をもって透水量とし、これから単位面積あたりの透水速度を算出する。

【0033】血漿の濾過に特に適しているのは透水速度が1.0~1.3ml/sec程度のもので、例えば、ワットマン社GF/D、東洋濾紙GA-100、同GA-200等がある。さらに、市販のガラス繊維濾紙を熱水中で再分散してナイロンネット上で再抄紙して低密度濾紙(密度約0.03)を作製することもでき、これは良好な血漿濾過特性を示す。

【0034】最適な濾過材料および濾過条件は、回収すべき血漿量および供給可能な血液の量によって設定することができる。例えば、100~500 μ l程度の血漿を分離したいときには、ガラス繊維濾紙の厚さを2~3mm、面積を1~5cm²程度にすると良好な結果が得られる。

【0035】ホルダーは、血液濾過材料及び流出面積を規制する部材を収容する本体と、蓋体に分けた態様で作製される。いずれにも少なくとも1個の開口が設けられていて、一方は血液供給口として、場合により更に加圧口として、他方は吸引口として、場合により更に濾過された血漿または血清の排出口として使用される。濾過された血漿または血清の排出口を別に設けることもできる。本発明になる濾過ユニットは、上記本体に蓋体が付付けられると、これらの血液供給口と吸引口を除いて全体が密閉構造になる。ホルダーの内容積は濾過しようとする血液量によって異なるが通例0.1~5ml、好ましくは0.5~2ml程度である。ホルダーの、収容された血液濾過材料の微多孔性膜側すなわち血漿または血清の排出口となる側には、濾過された血漿等を効率よく回収するためロート状等の部屋を形成することが好ましい。ホルダーの材料はプラスチックが好ましい。例えば、メタアクリル酸エステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ナイロン、ポリカーボネート等の透明あるいは不透明の樹脂が用いられる。

【0036】上記本体と蓋体の取付方法は、接着剤を用いた接合、融着等如何なる手段によってもよい。この際、上記本体と蓋体のいずれの周縁が内側に位置してもよく、あるいは突き合わせ状態であってもよい。また、上記本体と蓋体をネジ様の手段で組立分解ができる構造とすることもできる。

【0037】血漿濾過材料の形状に特に制限はないが、製造が容易なように、円形とすることが望ましい。この際、円の直径をホルダー本体の内径よりやや大きめとし、濾過材料の側面から血漿が漏れることを防ぐことができる。

【0038】流出面積規制部材は液体不透過性材料で形成され、血液濾過材料の底面積（微多孔性膜側の面の面積）より狭い開口を有している。この流出面積規制部材は血液濾過材料の濾液出口側すなわち微多孔性膜側に配置されて濾液の流出を阻止し、濾液がその開口から流出するよう流れを規制するものである。開口面積は血液濾過材料底面積の20~80%程度、好ましくは30~50%程度が適当である。流出面積規制部材は市販の各種接着テープ、プラスチックフィルム、薄いプラスチック板などでよく、血液濾過材料側面には接着剤などを塗布しておくことができる。

【0039】本発明の血液濾過ユニットの使用方法としては、該ユニットのガラス繊維濾紙側の開口に血液を供給し、反対側の開口から濾液である血漿または血清を採取する。血液の供給量は血液濾過材料の体積の1.2~5倍程度、好ましくは2~4倍程度が適当である。濾過に際しては血液供給口側からの加圧あるいは反対側からの減圧を行なって濾過を促進するのがよい。この加、減圧手段はいずれもシリンジを利用する方法が簡便である。シリンジのピストンを移動させる距離はピストンの

移動体積が濾過材料の体積の2~5倍程度になるようにするのがよい。移動速度は 1 cm^3 当り1~500ml/min程度、好ましくは20~100ml/min程度で移動時間は1~100秒程度、好ましくは3~50秒程度、さらに好ましくは5~30秒程度が適当である。使用後の濾過ユニットは通常は使い捨てとする。

【0040】濾過で得た血漿や血清は常法に従って分析が行なわれるが、本発明の濾過ユニットは特に乾式分析素子を用いて複数項目を分析する場合に有効である。

【0041】

【実施例】

実施例1

① 濾過ユニットの製作

図1に示す濾過ユニットを作製した。この濾過ユニット1はフィルターホルダー2とシリンジ3からなっている。フィルターホルダー2は外径25mm内径20mmの短円筒状をしており、フィルターを収納するフィルターホルダー本体4と該本体4に螺着する蓋体5で構成されている。フィルターホルダー本体4は、下端が開放されていて内側にはフィルター収容部6が形成され、外周面下部には蓋体5を螺着させる螺子溝が刻まれている。一方、上面は閉止されていてその中央には血液吸入口7が突出形成されている。蓋体5の内周面上部には本体4の螺子溝と螺合する螺子溝が刻まれている。蓋体5の底面は中央部が下方に膨出していてその下端にはシリンジ3の1ズル8を嵌込む吸引口9が突出形成されている。

【0042】上記のフィルターホルダーを倒置してそこに直径20.1mmの円板に打ち抜いたガラス繊維濾紙10（ワットマン GF/D）を2枚重ねてセットした。この濾紙は、坪量122.4g/m²、厚さ1.3mm、密度0.094g/cm³であった。その上に厚さ1mmのセルロース濾紙11（Cytosep社 Cytosep、直径20.1mm）を直径13mmの穴を有する直径20.1mmの両面テープ12で固定した。その上に孔径2μm、厚さ0.15mmのポリスルホン多孔質膜11（富士写真フイルム製PS、直径20.1mm）を重ね、更にその上に中心に直径8mmの穴を有する直径20.1mmの粘着ビニールテープ14を圧着した。

【0043】② 採血

男子健常者よりヘパリン添加全血5mlを採血した。ヘマトクリットを測定したところ44%であった。

【0044】③ ヘマトクリット低下試薬（HL試薬）溶液の調製

硫酸リチウム1水塩（Li₂SO₄・H₂O）を秤量、蒸留水にて溶解して、濃度が2Mの水溶液を調製した。

【0045】④ HL試薬添加全血の調製

容量2mlのサンプルチューブに③で調製したHL試薬溶液30μlを秤取し、これにヘパリン全血1.5mlを添加、混合した。ヘマトクリットを測ったところ30

%であった。

【0046】⑤ 血漿濾過

④で調製した全血を①で製作した濾過ユニットに接続し、およそ $600\mu\text{l}/\text{min}$ の吸引速度で20秒間吸引した。ポリスルホン膜上に血漿が濾過分離された。

【0047】⑥ 分離血漿の回収

濾過分離された血漿をマイクロピペットで吸引、秤取した。およそ $395\mu\text{l}$ の血漿を分離回収できた。溶血は全く認められなかった。

【0048】用いたガラス繊維濾紙の体積は 628mm^3 なのでその $1/2$ は $314\text{mm}^3 (=314\mu\text{l})$ である。本発明方法によれば、容易に且つ、確実にガラス繊維濾紙の体積の $1/2$ 以上の血漿を分離回収できることが確かめられた。

【0049】実施例2

| H c t (%) | | 20 | 41 | 48 | 59 | 68 |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 回 収 血漿量 | 実施例 | 540 | 410 | 325 | 215 | 180 |
| | 比較例 | 200 | 130 | 80 | 35 | 10 |

【0051】

【発明の効果】本発明により、全血からの血漿分離を効率よく行なうことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の実施例で使用した濾過ユニットの断面図である。

【符号の説明】

- 1…濾過ユニット
- 2…フィルターホルダー
- 3…シリンジ

健康女子より採血し、ヘパリン添加全血 20ml を得た。このもののH c tを測ったところ41%であった。その1部を遠心分離して血漿を抜き取りH c t値の高い全血を調製した。また全血に血漿のみを添加して低いH c tの全血を調製した。全部でH c tの異なる検体5種類(No. 1~No. 5)を調製した。No. 1~No. 5の検体について、2Mの Li_2SO_4 を全血 1ml あたり $50\mu\text{l}$ 添加した。実施例1と同じ濾過ユニットを用いて減圧濾過した。但し、全血を上部から導入し、下部吸引口に 5ml の注射筒をセットし、 $800\mu\text{l}$ の排気量で30秒間かけて吸引した。ガラス繊維濾紙の体積は $185\text{mm}^3 (=185\mu\text{l})$ であった。

【0050】

【表1】

- 4…ホルダー本体
- 5…蓋体
- 6…フィルター収容部
- 7, 9…血液出入口
- 8…ノズル
- 10…ガラス繊維濾紙
- 11…セルロール濾紙
- 12…両面テープ
- 13…ポリスルホン微多孔性膜
- 14…流出面積規制部材